



TITLE:

Equivalent Parental Distribution of Frequently Lost Alleles and Biallelic Expression of the H19 Gene in Human Testicular Germ Cell Tumors(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Mishina, Mutsuki

CITATION:

Mishina, Mutsuki. Equivalent Parental Distribution of Frequently Lost Alleles and Biallelic Expression of the H19 Gene in Human Testicular Germ Cell Tumors. 京都大学, 1997, 博士(医学)

ISSUE DATE:

1997-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/202161>

RIGHT:

氏 名	み しな むつ き 三 品 陸 輝
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1844 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Equivalent Parental Distribution of Frequently Lost Alleles and Biallelic Expression of the <i>H19</i> Gene in Human Testicular Germ Cell Tumors (ヒト精巣腫瘍における欠失アレルの親由来と <i>H19</i> 遺伝子の両アレル発現)
論文調査委員	(主 査) 教 授 佐々木正夫 教 授 藤 田 潤 教 授 吉 田 修

論 文 内 容 の 要 旨

遺伝子刷り込み現象とは「相同染色体、もしくは遺伝子とその由来する親の性別で識別され、異なった発現をする現象」をさして用いられる。最近、いくつかのヒト腫瘍におけるヘテロ接合性消失アレルの親由来の偏りや、遺伝子刷り込み現象の消失などの現象が報告され、遺伝子刷り込み現象の異常がヒトの腫瘍発生に深く関与していることが注目されている。

胎状奇胎は異常妊娠を契機に発生する胎盤成分の腫瘍性疾患であるが、この腫瘍は雄性発生である。一方胎児成分を主体とする卵巣奇形腫は、非受精卵より発生した雌性発生である。これらの事実は、マウス同様ヒトにおいても、父親由来のハプロイドは胎盤形成優位に、母親由来のハプロイドは胎児形成優位に働くことを裏付けている。これらより、胎児成分から胎盤成分まで様々な発生段階の組織型を示す精巣腫瘍が、遺伝子刷り込み現象となんらかの関連があることが予測される。

精巣腫瘍の発生分化と遺伝子刷り込み現象との関連を検討するため、先ずヘテロ接合性消失 (LOH) の報告が多い第1染色体短腕 (1p), 第3染色体短腕 (3p), 第11染色体短腕 (11p), 第17染色体短腕 (17p) の LOH 解析を42症例の精巣腫瘍に対してサザン法と PCR-RFLP 法を用いて行った。この結果、それぞれの部位に関して 9/19 (47%), 18/39 (46%), 13/40 (33%), 20/36 (56%) の頻度で LOH を認めた。

各部位の LOH の頻度と病理学的組織型、重量、臨床病期、精巣腫瘍マーカーとの関連について検討したが、有意な相関は得られなかった。細胞遺伝学の解析では従来より、精巣腫瘍は異数体が多く、また第12番染色体短腕の同腕染色体が多く症例 (約80%) で報告されている。今回、解析した以外の部位にも LOH は高頻度に認められており、他の固形腫瘍と比較し精巣腫瘍の発生には多くの遺伝子変化の蓄積が関与していると考えられる。

更に LOH を認めた症例に関して、その消失アレルの親由来を確定し、その偏りについて検討した。こ

の解析は、患者の両親のどちらか、もしくは両方が存命であり、且つ informed consent を得られた症例にのみ可能であり、1p, 3p, 11p, 17p それぞれの部位について7例, 10例, 9例, 13例について解析し得た。組織型に関わらず、精巣腫瘍全体ではどの部位に関しても偏りは認められなかった。

組織型毎に検討したところ pure seminoma でも偏りは見られなかった。他の組織型に関しては症例数が限られるため今回の解析では検討できなかった。

次に精巣腫瘍において刷り込み遺伝子 H19 の発現状態を調べた。

正常精巣6症例は単一アレルからのみの発現であったが、ヘテロ接合性が保たれている11症例では全例で H19 が両アレルから発現していた。LOH を示した症例に関しては、残ったアレルからのみ H19 遺伝子の発現を認めた。

マウス胎児を用いた実験では、杯細胞が生殖堤に到達し、配偶子形成が行われるあいだ刷り込み遺伝子 (*Igf2*, *Igf2r*, *Snrpn*) が両アレルから発現していることが報告されており、今回の解析の結果は、精巣腫瘍における H19 遺伝子の両アレル発現は、他の固形腫瘍で見られるような癌発生の原因、又は結果としての遺伝子刷り込み現象の消失ではなく、精巣腫瘍の発生母地と考えられる減数分裂前の胚細胞において遺伝子刷り込みが消去されていることを反映していると考えた。

論文審査の結果の要旨

遺伝子刷り込み現象とは「遺伝子とその由来する親の性別で識別され、異なった発現をする現象」を指して用いられ、この現象がいくつかのヒト腫瘍発生に関与していることが注目されている。

胞状奇胎は胎盤成分の腫瘍性疾患で雄性発生、胎児成分を主体とする卵巣奇形腫は雌性発生である。この事実は、父親由来のハプロイドは胎盤形成に、母親由来のハプロイドは胎児形成に優位に働くことを示唆している。精巣腫瘍は胎児成分から胎盤成分まで様々な組織型を示し、胞状奇胎、卵巣奇形腫と同様に遺伝子刷り込み現象と関連があると予測される。

精巣腫瘍の発生分化と遺伝子刷り込み現象との関連を検討するため、1p, 3p, 11p, 17p の LOH 解析を先ず行った。各部位に LOH を高頻度に認めたが、LOH の頻度と組織型、臨床病期に有意な相関は得られなかった。

精巣腫瘍において 12p の同腕染色体など多種の遺伝子変化が報告されており、精巣腫瘍の発生には多くの遺伝子変化の蓄積が関与していると考えられる。

更に LOH を認めた症例の各欠失アレルの親由来を検討したが、親由来の偏りはなかった。

次に精巣腫瘍において刷り込み遺伝子 H19 の発現状態を調べた。正常精巣6症例は単一アレル発現であったが、LOH を認めない腫瘍11症例全例が H19 の両アレル発現を示した。

マウス胎児の胚細胞では刷り込み遺伝子の両アレル発現が報告されており、今回の解析における精巣腫瘍の H19 遺伝子の両アレル発現は、癌発生の原因または結果としての遺伝子刷り込み現象の消失ではなく、精巣腫瘍の発生母地と考えられる減数分裂前の胚細胞の遺伝子刷り込み消去状態を反映していると考えた。

以上の研究は精巣腫瘍の発生分化の解明に貢献し、本腫瘍の今後の分子生物学的診断に寄与するところ

が多い。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成9年1月29日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。